Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. H. Steudel

Untersuchungen über den Purinstoffwechsel bei Hypothyreosen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

GERHARD KABELITZ
aus Reitwein, Kreis Lebus

Tag der Promotion: 1 Juli 1937

BERLIN 1937

Neuland-Druck, vorm. Druckerei Studentenwerk, Berlin N 4, Johannisstr. 1

M 161

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. SIEBECK
Referent: Regierungsrat Prof. Dr. FLÖSSNER
Korreferent: Prof. Dr. STEUDEL

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen

über den Purinstoffwechsel bei Hypothyreosen

Schon frühzeitig wurde bei den Arbeiten über die innere Sekretion eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Schilddrüse festgestellt. Klinische Untersuchungen an hypo- und hyperthyreotischen Menschen, die Ergebnisse nach operativer Entfernung oder Einpflanzung der Schilddrüse wie auch die Verfütterung von Drüsensubstanz oder die Verabreichung von Drüsenextrakten haben diese Beobachtungen des Tierversuches bestätigt. Durch die Verbesserung der klinischen und chemischen Untersuchungsmethoden und durch Grundumsatz- und Gasstoffwechselbestimmungen wurden die von den einzelnen Untersuchern gefundenen Ergebnisse noch ausführlicher und genauer gestaltet. Einen großen Fortschritt der Hormonforschung bedeutete dann die Reindarstellung hochwirksamer Schilddrüsensäfte und vor allem die Isolierung des Thyroxins (Dijodoxyphenyldijodtyrosin) durch K e n d a l l und seine synthetische Darstellung. So haben wir heute durch zahlreiche Untersuchungsergebnisse weitgehende Kenntnisse über die Schilddrüsenwirkung auf den Stoffwechsel gewonnen.

Thyroxin bewirkt beim Menschen eine Steigerung des Grundumsatzes selbst noch in Dosen von 1 mg. Außerdem verstärkt es die Wirkung des Adrenalins auf den Gefäßtonus und auf den Blutdruck; wirkt überhaupt anregend auf alle sympathisch innervierten Organe. Die Thyreoidea fördert ferner das Wachstum, die körperliche und geistige Entwicklung und regelt den Wassergehalt der Gewebe. Infolge der Stoffwechselbeeinflussung ist sie von besonderer Bedeutung für die chemische Wärmeregulation. Der Angriffspunkt des Schilddrüseninkretes erfolgt im Organismus an 2 Stellen, einerseits unmittelbar in den einzelnen Körperzellen selbst, andererseits auf indirektem Wege

durch Erregung des vegetativen Nervensystems, das eine Mobilisierung katabiotischer Hormone (z. B. Adrenalin) und eine Ausschüttung von Energiespendern (Glykogen) hervorruft. (12, 13)

Die Hyperfunktion der Thyreoidea führt infolge erhöhter Oxydation zu einer Steigerung des Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels. Die Leber und die Muskulatur verarmen an Glykogen, die Zuckertoleranz wird herabgesetzt. Die Stickstoffausscheidung im Urin ist vermehrt und kann zu einer negativen Stickstoffbilanz führen, als Folge des erhöhten Eiweißzerfalles. Die quergestreifte Muskulatur und die Parenchymgewebe verarmen an Fett. Ein weiterer Einfluß erhöhter Schilddrüsensekretion zeigt sich im Wasser- und Mineralstoffwechsel. Durch periphere Wasser- und Salzmobilisierung kommt es zu einer vermehrten Wasserabgabe durch die Nieren und Haut und zur vermehrten Ausscheidung von Phosphaten, Sulfaten und Calciumsalzen im Harn. Der hypothyreotische Zustand zeigt das gegenteilige Bild, hier kommt es zu einer Speicherung von Fett und Glykogen im Organismus, und als Folgen der verminderten Oxydation treten auch Veränderungen in der Stickstoff-Ausscheidung im Urin ein. (10, 11, 15—20)

Einen weiteren Beitrag zur Schilddrüsenwirkung haben Flössner, Kutscher und Wittneben durch Untersuchung der Thyroxinwirkung auf den Purinstoffwechsel von hypothyreotischen Menschen geliefert. (1—6) Es wurden hierbei neben den biogenen Aminen vor allem die Purinbasen des Harns hypothyreotischer Patienten untersucht und dann nach einer sich über 4 Monate erstreckenden Behandlung mit Thyroxin (Roche) die gleichen Untersuchungen nochmals durchgeführt, nachdem die klinische Untersuchung eine weitgehende Besserung des physischen und psychischen Zustandes ergeben hatte.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Fortsetzung innerhalb dieser Untersuchungsserie dar.

Dabei sollten folgende Fragen in Angriff genommen werden:

1. Wie lange ist nach Absetzung der Thyroxintherapie noch

ein Einfluß des Thyroxins auf den Purinstoffwechsel nachweisbar?

2. Geht die Verschlechterung des psychischen und physischen Zustandes der Patienten der Purinstoffwechselstörung parallel?

Unter Purinkörper werden nach E. Fischer Substanzen verstanden, die sich vom Purinkern ableiten, einem Ringsystem, das als Kondensationsprodukt eines Pyrimidin- und eines Imidazolringes entsteht. In ihm können Wasserstoffatome durch Methyl-, Amino- oder Hydroxylgruppen ersetzt sein. Bestimmte Purinkörper gehören zu den charakteristischen Bestandteilen der Nucleinsäuren, die sich in den Kernen aller Zellen des pflanzlichen und tierischen Organismus finden, wie auch in den Kernen der menschlichen Körperzellen. Die Nucleinsäuren, die man ihrem Aufbau nach in Poly- und Mononucleotide einteilt, sind kompliziert aufgebaute Verbindungen, sie enthalten neben Purin- oder Pyrimidinbasen noch Kohlehydrate und Phosphorsäure. Außer in den Zellkernen finden sich Purinkörper als Purinbasen und als Nucleoside, die Verbindungen zwischen Purinbasen und Desoxyribose, einem Kohlehydrat der Pentosenreihe, darstellen, in den Gewebssäften und im Blute. Sie stellen Abbauprodukte der Nucleinsäuren dar und besitzen wohl noch bestimmte physiologische Funktionen. Ihre Wirkung auf den Kreislauf (Herz-, Gefäß- und Blutdruckwirkung) konnte durch Tierversuche wie in der Therapie bestätigt werden. Im menschlichen Körper finden sich folgende Purinbasen: Guanin (2- Amino-, 6- Oxypurin), Adenin (6- Aminopurin), Xanthin 2-, 6- Dioxypurin) und Hypoxanthin (6- Oxypurin). Es wird angenommen, daß sie durch Desamidierung und Oxydation in Harnsäure, einem 2-, 6-, 8- Trioxypurin, übergeführt werden, die mit dem Urin ausgeschieden wird. Nur ein kleiner Teil der harnpflichtigen Purinbasen entgeht angeblich diesem Umbau und findet sich unverändert im Urin. Guanin ist bisher noch nicht im menschlichen Urin gefunden worden, während die übrigen 3 Basen zu den physiologischen Bestandteilen des Harnes gehören. Diese Purinkörper entstammen zu einem Teile den abgebauten körpereigenen Kernsubstanzen (endogener Purinstoff-

wechsel). Die übrige Menge rührt von den mit der Nahrung aufgenommenen Nucleinsubstanzen her, die im Darme zu leicht wasserlöslichen Nucleotiden und Nucleosiden abgebaut und wahrscheinlich in dieser letzten Form resorbiert werden. Aus ihnen ergänzt der Körper seinen Bestand an Kernbaustoffen, die überschüssige Menge wird abgebaut und ausgeschieden (exogener Purinstoffwechsel). (7)

Wie bei den von Flössner, Kutscher und Wittneben angestellten Untersuchungen kam es auch in der vorliegenden Beobachtung darauf an, durch gleichbleibende äußere Verhältnisse (Ernährung und Beschäftigung) der Versuchspersonen eine exogene Veränderung des Purinstoffwechsels möglichst auszuschalten, um dadurch um so klarere Ergebnisse über den Einfluß der Schilddrüse bzw. ihres Inkretes auf den Purinstoffwechsel zu gewinnen. (14) Für die Untersuchung wurden 18 Patienten ausgewählt, die das Bild eines reinen hypothyreotischen Zustandes boten und bereits in den erwähnten Arbeiten untersucht waren. Infolge ihres Aufenthaltes in der Anstalt war für die ganze Beobachtungszeit eine sichere Kontrolle gewährleistet, die gleichzeitig ohne Schwierigkeit eine Überwachung ihrer Ernährung und Arbeitsleistung ermöglichte. Nach Aussetzen der 4 monatigen Thyroxinbehandlung kam es im Laufe der folgenden Monate wieder zu einer zunehmenden Verschlechterung des klinischen Krankheitsbildes. Jetzt wurde erneut eine exakte Harnuntersuchung durchgeführt, um festzustellen, inwieweit der Stoffwechsel sich verändert hatte.

Die von mir insgesamt aufgearbeitete Urinmenge betrug 105,1 Liter. Sie wurde in 2 Portionen gesammelt und getrennt aufgearbeitet. Die erste rührte aus der Zeit 24 Monate nach Beendigung der Thyroxinbehandlung her, die zweite 35 Monate danach. Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials bin ich dem Leiter der Anstalten Hephata bei Treysa, Dr. Wittneben, zu besonderem Dank verpflichtet. Um die täglich in der Anstalt gesammelten Urine vor Zersetzung zu schützen, wurden sie durch Schwefelsäure auf kongosaure Reaktion gebracht. Die Fällung der im Urin enthaltenen Basen geschah mit Phosphorwolframsäure nach den Angaben von Drechsel.

Die Trennung der Basen wurde nach dem von Kossel und Kutscher angegebenen Silberverfahren vorgenommen. Zur Aufarbeitung der Purinbasenfraktion kam das Steudel'sche Verfahren zur Anwendung. (8, 9) Das spezifische Gewicht der ersten Harnmenge betrug 1022, die Farbe war dunkelbraun, bei leichter Trübung, der Geruch war aromatisch. Die Untersuchung hatte folgendes Ergebnis:

Eiweiß (Kochprobe) nicht nachweisbar.
Zucker (Trommer) nicht nachweisbar.
Aceton (Legal) nicht nachweisbar.
Acetessigsäure (Gerhardt) nicht nachweisbar.
Kreatinin (Jaffé) positiv.
Aminosäurereaktion (Ninhydrinreaktion) positiv.
Tyrosin (Millon) negativ.
Cystin (Schwefelbleiprobe) negativ.
Histidin (Pauly) negativ.
Tryptophan (Hopkins) negativ.
Arginin (Sakaguchi) negativ.

Es waren also keine pathologischen Harnbestandteile nachweisbar. Zur Isolierung der Purinbasenfraktion wurde nach der Filtration zunächst eine Fällung mit Phosphorwolframsäure vorausgeschickt. Die auf der Nutsche abfiltrierte Fällung wurde mehrmals mit gesättigter Bariumhydroxydlösung behandelt, der entstandene Niederschlag jeweils abfiltriert und das überschüssige Barytum aus dem Filtrat durch Einleiten von Kohlensäure ausgefällt. Nach der Abtrennung des Bariumcarbonats mit Hilfe der Nutsche wurde eine leicht gelbgefärbte Flüssigkeit erhalten. Die mit ihr angestellten Reaktionen ergaben folgendes Bild:

Kreatinin (Jaffé) schwach positiv.
Aminosäurereaktion (Ninhydrinreaktion) positiv.
Tyrosin (Millon) negativ.
Cystin (Schwefelbleireaktion) negativ.
Histidin (Pauly) negativ.
Tryptophan (Hopkins) negativ.
Guaninprobe negativ.

Das Filtrat wurde bei 70 ° C weitgehend eingeengt. Durch mehrmaliges Aufnehmen mit Wasser und Wiedereinengen schied sich noch etwas Bariumcarbonat und -sulfat aus, auch diese beiden Salze wurden abfiltriert. Aus der so gewonnenen Basenlösung wurden die Purinbasen durch Zugabe von Salpetersäure bis zur schwach kongosauren Reaktion in ihre Nitrate übergeführt. Ein auftretender unbedeutender Niederschlag wurde abfiltriert, er war frei von organischen Bestandteilen und wurde deshalb verworfen. Durch Zugabe von Silbernitrat wurden die Nitrate in die Silbernitratverbindungen übergeführt. Nachdem weiterer Zusatz von Silbernitrat keine Fällung mehr gab, wurde sorgfältig filtriert und das Filtrat, das purinbasenfrei war, weggegeben. Der Silberniederschlag wurde salpetersäurefrei gewaschen unter besonderer Kontrolle durch die Diphenylaminprobe und durch Behandlung mit Ammoniumhydroxyd die Silbersalze hergestellt. Durch Zugabe von Salzsäure wurden die Silbersalze in die gut löslichen Chloride übergeführt, das entstandene Silberchlorid wurde abfiltriert. Die Lösung der Chloride wurde sorgfältig auf dem Wasserbad eingeengt und dabei die Salzsäure aus dem Filtrat abgedampft.

Zusatz von Ammoniumhydroxyd im Überschuß ergab nur einen geringfügigen Niederschlag, ein Nachweis von Guanin gelang nicht. Nach Vertreibung des Ammoniaks durch vorsichtiges Eindampfen wurde nochmals eine leichte Trübung abfiltriert, diese Verunreinigung war purinbasenfrei und wurde daher beiseite gegeben. Aus der klaren Lösung wurde das Adenin durch Zugabe von konzentrierter Natriumpikratlösung als Adeninpikrat ausgefällt und sofort abgesaugt. Der gesamte Niederschlag wurde in einer größeren Menge Wasser gelöst und diese dann langsam eingeengt. Da keine gute Kristallisation erfolgte, wurde diese erneut gelöst und vorsichtig in der Hitze mit Tierkohle behandelt. Nach Filtration, Wiedereinengen und nach mehrmaligem Umkristallisieren gelang es schließlich, typische, hellgelbe, glänzende Kristalle von Adeninpikrat zu erhalten. Die Gesamtmenge betrug 0,1627 gr (0,0760 + 0,0867). Der Schmelzpunkt des Adeninpikrates lag zwischen 280—281 ° C, gefordert werden 281 °. Der Stickstoffgehalt nach Kjeldahl be-

trug 30,87 % [1]) und 30,89 % [2]), verlangt wird 30,83 %. Damit ist einwandfrei das isolierte Salz als Adeninpikrat erkannt. Das nach der Adeninabtrennung verbleibende Filtrat konnte noch Xanthin und Hypoxanthin enthalten. Mit ammoniakalischer Silberlösung wurden die vorhandenen Basen ausgefällt und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde verworfen, da keine Fällung mit Silbernitrat mehr auftrat. Der Niederschlag wurde wieder unter Kontrolle des Diphenylaminreagenzes salpetersäurefrei gewaschen und dann durch Zugabe von Salzsäure das Silber als Silberchlorid ausgefällt. Nach Abtrennung des Silberchlorids durch Filtration wurde die Lösung der Chloride auf ein kleines Volumen eingeengt und so gleichzeitig die überschüssige Salzsäure verjagt. Durch Behandlung mit wenig Wasser von 40 ° C wurden die Salze schließlich getrennt, da Hypoxanthinchlorid bei 40 ° C gut wasserlöslich ist, während Xanthinchlorid bei dieser Temperatur fast unlöslich ist. Aus dem Filtrat wurde Hypoxanthin durch Zugabe von gesättigter wässeriger Pikrinsäurelösung als Pikrat ausgefällt. Zur einwandfreien Indentifizierung war es erforderlich, das gewonnene Salz mit Tierkohle in der Hitze zu behandeln. Die abfiltrierte klare Lösung wurde eingeengt und schließlich noch mehrfach umkristallisiert. Die Hypoxanthinpikratmenge wog insgesamt 0,0714 gr (0,0539 + 0,0175). Der Kristallwassergehalt betrug 4,61 % [3]), der errechnete Wert beträgt 4,70 %. Beim Erhitzen trat bei 200 ° C Schwärzung ein, ein Schmelzpunkt war jedoch nicht festzustellen. Der Stickstoffwert nach Kjeldahl betrug 25,60 % [4]) und 25,69 % [5]), der berechnete 25,59 %. Der nach dem Digerieren zurückgebliebene Rückstand wurde in heißem Wasser gelöst und aus dieser Lösung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ein gallertiges Silbersalz ausgefällt. Der gelatinöse Niederschlag wurde abfiltriert und in heißer Salpetersäure gelöst, in der Kälte schied sich kristallines Xanthinsilbernitrat ab. Die gefundene Menge Xanthinsilbernitrat betrug nur 0,0015 gr. Da eine Silber- oder Stickstoffbestimmung bei dieser kleinen Menge keine genauen Werte erwarten ließ, wurde die Weidelsche und die Xanthinprobe angestellt, beide waren positiv.

Die Aufarbeitung der 35 Monate nach der Thyroxinbehandlung gesammelten zweiten Urinmenge von 54,5 Liter geschah in der gleichen Weise, wie sie für die erste Menge ausführlich beschrieben worden ist. In Aussehen, Farbe, Geruch glich sie völlig der ersten Menge. Das spezifische Gewicht betrug 1025. Ihr Untersuchungsergebnis war folgendes:

Eiweiß (Kochprobe) nicht nachweisbar.
Zucker (Trommer) nicht nachweisbar.
Aceton (Legal) nicht nachweisbar.
Acetessigsäure (Gerhardt) nicht nachweisbar.
Kreatinin (Jaffé) positiv.
Aminosäurereaktion (Ninhydrinreaktion) positiv.
Cystin (Schwefelbleiprobe) negativ.
Tyrosin (Millon) negativ.
Histidin (Pauly) (+).
Tryptophan (Hopkins) (+).

Auch in dieser Urinmenge waren keine pathologischen Harnbestandteile nachweisbar. Bei der Isolierung der Purinbasen wurde Guanin ebenfalls nicht gefunden. An kristallinischem Adeninpikrat wurden 0,8550 gr gewonnen. Der Schmelzpunkt entsprach dem verlangten von 281 ° C. Der Stickstoffwert nach Kjeldahl betrug 31,21 % [6]) und 31,17 % [7]), errechneter Wert 30,83 %. Aus einem Teil des Adeninpikrates wurde durch Ansäuern mit Salzsäure die Pikrinsäure ausgeschieden, abfiltriert und das Filtrat mehrfach mit Äther extrahiert. Der in Äther nicht lösliche Teil wurde zur vollständigen Entfärbung noch in der Wärme mit Tierkohle behandelt. Nach dem Einengen wurde durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure und Goldchlorid das irreguläre Adeninaurat dargestellt, das für Adenin besonders charakteristisch ist. Der Schmelzpunkt dieses rötlichen Goldsalzes betrug 217 ° C, gefordert werden 216/217 ° C. Der Goldgehalt betrug 37,18 % [8]) und 37,14 % [9]), berechnet wurden 37,23 %. Von Hypoxanthinpikrat wurden 0,1238 gr gewonnen. Ein Schmelzpunkt war nicht feststellbar, oberhalb 200 ° C trat Schwärzung ein. Der gefundene Stickstoffwert betrug 25,44 % [10]), der errechnete 25,59 %. Von Xanthinsilbernitrat wurden

0,0103 gr gefunden und durch die positive Xanthin- und die Weidelsche Probe als Xanthinsalz anerkannt.

Es wurden also in den 105,1 Liter Urin hypothyreotischer Menschen die 3 Purinbasen Adenin, Xanthin und Hypoxanthin in folgenden Mengen ermittelt:

1. Urinportion 50,6 Ltr.	2. Urinportion 54,5 Ltr.
Adeninpikrat 0,1627 gr	0,8550 gr
Hypoxanthinpikrat 0,0714 gr	0,1238 gr
Xanthinsilbernitrat 0,0015 gr	0,0103 gr

Umgerechnet auf 10 000 Liter Urin entsprechen diese Mengen Werten von freien Substanzen:

	1. Urinportion	2. Urinportion
Adenin	12,32 gr	58,20 gr
Hypoxanthin	5,18 gr	8,07 gr
Xanthin	0,15 gr	0,89 gr
Gesamtbasenmengen .	17,65 gr	67,16 gr

Stellt man dazu die Werte von Flössner, Kutscher und Wittneben, die vor und nach der 4 Monate dauernden Thyroxinbehandlung gefunden wurden und gleichzeitig die von Krüger und Salomon angegebenen Normalzahlen, so zeigt sich folgendes Bild bei Berechnung auf 10.000 Liter Urin entsprechend ihrem Vorgehen:

Vor Thyroxinbehandlung:

Adenin	Hypoxanthin	Xanthin	Gesamtmengen
226,3 gr	4,44 gr	12,44 gr	243,18 gr

Nach viermonatiger Thyroxinbehandlung:

Adenin	Hypoxanthin	Xanthin	Gesamtmengen
22,26 gr	7,10 gr	12,33 gr	41,69 gr

24 Monate nach Thyroxinbehandlung:

Adenin	Hypoxanthin	Xanthin	Gesamtmengen
12,32 gr	5,18 gr	0,15 gr	17,65 gr

35 Monate nach Thyroxinbehandlung.

Adenin	Hypoxanthin	Xanthin	Gesamtmengen
58,30 gr	8,07 gr	0,89 gr	67,16 gr

Normalzahlen von Krüger und Salomon:

Adenin	Hypoxanthin	Xanthin	Gesamtmengen
3,54 gr	8,50 gr	10,11 gr	22,15 gr

Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich, daß im Urin unbehandelter hypothyreotischer Patienten die elffache Menge an Purinbasen ausgeschieden wird. Unter der Thyroxinbehandlung vermindert sich diese Menge ungefähr auf das zweifache. 24 Monate nach Absetzen des Thyroxins sinkt sie unter den Normalwert und beträgt nur noch das 0,80fache. Eine weitere Untersuchung 35 Monate nach der Behandlung ergibt dann wieder einen Anstieg auf das dreifache des Durchschnittes. Die bei den einzelnen Untersuchungen gefundenen Adeninmengen verhalten sich, verglichen mit den Zahlen von Krüger-Salomon, ähnlich. Vor der Behandlung wird die 64fache Menge ausgeschieden, unter der Behandlung sinkt sie auf das 6fache. 24 Monate danach beträgt sie nur noch das 3.48fache, bei der letzten Untersuchung hat die Adeninmenge wieder den 16,5fachen Wert erreicht. Die Hypoxanthinmengen entsprechen mit nur geringen Abweichungen die von Krüger-Salomon gefundenen Werten. Die von Flößner, Kutscher und Wittneben gefundenen Xanthinmengen sind in beiden Untersuchungen fast gleich groß und gegenüber den Krüger-Salomonschen Zahlen nur gering vermehrt. Dagegen sind von mir nur ganz geringe Mengen Xanthin gefunden worden.

Nach Krüger-Salomon wird im Urin gesunder Menschen Xanthin (2-, 6-Dioxypurin), das zwei Sauerstoffatome in seinem Molekül enthält und in seiner Oxydationsstufe der Harnsäure am nächsten steht, in größter, Hypoxanthin (6-Oxypurin) mit nur einem Sauerstoffatom in geringerer und Adenin (6-Aminopurin), in dessen Molekül noch kein Sauerstoffatom enthalten ist, in geringster Menge ausgeschieden. Dagegen ergeben die Untersuchungen von Flößner, Kutscher und Wittneben und von mir, daß bei hypothyreotischen Zuständen das Adenin in weitaus größter Menge ausgeschieden wird im Vergleich zu den beiden anderen Purinbasen. In geringster Menge wurde bei den Untersuchungen von Flößner, Kutscher und Wittneben das

Hypoxanthin gefunden, bei mir das Xanthin. Aus diesem Vergleich der Gesamtpurinbasenmengen und der Adeninmengen mit den Krüger-Salomonschen Werten läßt sich schließen, daß bei hypothyreotischen Patienten eine verminderte Oxydationsfähigkeit des Organismus gegenüber Purinbasen vorliegt. Unter Thyroxingaben wird diese Stoffwechsel-Insuffizienz des Organismus weitgehend gebessert, was auch mit dem klinischen Bilde und seiner Besserung übereinstimmt. War es schon interessant, daß Zustand und Besserung des hypothyreotischen Krankheitsbildes eng begleitet war von einer Stoffwechseländerung, so ergibt sich nun aus meinen Beobachtungen, daß die Thyroxinwirkung auf den Purinstoffwechsel nach Aussetzen der Thyroxingaben noch einige Monate lang andauert, daß sogar das Maximum der Wirkung erst eintritt zu einem Zeitpunkt, wo schon mehrere Monate kein Thyroxin mehr verabfolgt wurde. Auch der Höhepunkt der klinischen Besserung hielt nach dem Ende der Behandlung noch länger an. Zwei Jahre nach der Thyroxintherapie war der klinische Untersuchungszustand der Patienten ähnlich dem unbehandelten, trotzdem ergab die Untersuchung des Urins noch keine so weitgehende Veränderung in der Purinbasenausscheidung, wie sie bei den unbehandelten Patienten gefunden wurde. Daß es sich tatsächlich um eine verringerte Oxydationsfähigkeit handelt, zeigt auch das Auftreten von d-Lysin im Harn dieser Patienten, mit der allgemeinen Besserung verschwand auch diese Aminosäure aus dem Urin.

Schwankungen im Purinbasengehalt des menschlichen Urins sind schon mehrfach beobachtet worden. Flößner und Kutscher fanden bei der Untersuchung des Harnes der Marburger Olympiakämpfer 1926 überhaupt kein Xanthin und Hypoxanthin, dagegen 247 gr Adenin (auf 10 000 Ltr. berechnet), was einer 70 fachen Steigerung des Adenins im Verhältnis zu seinem Normalwerte entspricht. Dieser Befund beruht gleichfalls auf einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit des Organismus infolge schwerer körperlicher Anstrengungen.

Auf Grund meiner angestellten Untersuchungen kann ihr Ergebnis dahingehend zusammengefaßt werden, daß die Purinstoffwechselstörung bei Hypothyreosen durch Thyroxingaben

weitgehend gebessert wird, daß jedoch die Thyroxinzufuhr von langer Dauer sein muß, wenn man die Purinstoffwechselstörung als Kriterium ansetzt. Dabei zeigen die Stoffwechseluntersuchungen, daß klinischer Befund und Stoffwechselbefund sich stets gleichsinnig und ziemlich gleichzeitig verändern, sowohl bei Besserungen wie Verschlechterungen sind immer beide betroffen. Weitere Untersuchungen werden zu klären haben, ob die Nachwirkung des Thyroxins auf den Stoffwechsel eine direkte Hormonwirkung ist oder ob die Wirkung von der neu angeregten Schilddrüse des Patienten ausgeht.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Regierungsrat Prof. Dr. O. Flößner meinen aufrichtigsten Dank aussprechen für die Überlassung der Arbeit und für seinen Rat und Unterstützung bei der Auswertung der erzielten Ergebnisse.

ANALYSEN.

1) 0,0312 gr Adeninpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 34,4 ccm verbraucht, das entspricht einem Stickstoffgehalt von 30,87 %.
2) 0,0358 gr Adeninpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 39,5 ccm verbraucht; das entspricht einem Stickstoffgehalt von 30,89 %.
3) 0,0217 gr Hypoxanthinpikrat wogen nach 1/2 stündiger Trocknung bei 115 ° C im Trockenschrank 0,0010 gr weniger, das entspricht einem Kristallwassergehalt von 4,61 %. Eine weitere Trocknung bei 115 ° C ergab das gleiche Gewicht.
4) 0,0350 gr Hypoxanthinpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 32,0 ccm verbraucht, das ergibt einen Stickstoffgehalt von 25,60 %.
5) 0,0387 gr Hypoxanthinpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 35,5 ccm verbraucht; das entspricht einem Stickstoffgehalt von 25,69 %.
6) 0,0490 gr Adeninpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 54,6 ccm verbraucht; das entspricht einem Stickstoffwert von 31,21 %.
7) 0,0460 gr Adeninpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 51,2 ccm verbraucht, das entspricht einem Stickstoffwert von 31,17 %.
8) 0,0538 gr Adeninaurat ergaben in der Analyse 0,0200 gr Gold; das entspricht einem Goldwert von 37,18 %.
9) 0,0735 gr Adeninaurat ergaben in der Analyse 0,0273 gr Gold; das entspricht einem Goldgehalt von 37,14 %.

[10]) 0,0339 gr Hypoxanthinpikrat wurden nach Kjeldahl verascht, bei der Titration mit n/50 Salzsäure wurden 30,8 ccm verbraucht; das entspricht einem Stickstoffgehalt von 25,44 %.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. O. Flößner, F. Kutscher, W. Wittneben: Ztschr. physiol. Chemie. 220, S. 13 (1933).
2. O. Flößner u. W. Wittneben: Kinderärztl. Praxis. 5. Jahrgang, Heft 6 (1934).
3. O. Flößner u. F. Kutscher: Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 1434.
4. dies.: Sitzungsber. Ges. Naturwiss., Marburg, Heft 62, 2.
5. dies.: Z. f. Biologie, 88, 382 (1929).
6. O. Flößner: Handb. d. Biochemie, II. Auflage, Ergänzungswerk III (1936).
7. R. Feulgen: Chemie u. Physiologie der Nucleinstoffe. (1923), Berlin.
8. Steudel: Handb. d. bioch. Arbeitsmeth., Bd. II, 570, 1910.
9. Hoppe-Seyler-Thierfelder: Physiol. und path. chem. Analyse, 9. Aufl., 1924.
10. R. Staehelin, E. Hagenbach u. F. Hager: Ztschr. f. klin. Medizin, 99, 63 (1923).
11. L. Asher: Handbuch der inneren Sekretion, II, 168 (1929).
12. O. Reinl u. F. H. Wolf: Archiv f. exper. Pathologie, 157; 178 (1930).
13. K. Oberdisse: Archiv f. exper. Pathologie, 162, 150 (1931).
14. E. Abderhalden u. E. Wertheimer: Archiv f. d. ges. Physiologie, 208, 476 (1925); 213, 328 (1926).
15. A. Schittenhelm u. B. Eisler: Z. exper. Medizin, 61, 239 (1928).
16. J. Abelin: Handb. d. norm. u. path. Physiologie, 16, 1. Correlat. 2, 1 (1930).
17. H. Curschmann: Handb. der inneren Sekretion, III (1928).
18. Bauer, Jul.: Innere Sekretion, Berlin (1927).
19. Wieland, E.: Handb. d. inneren Sekretion, III, 105 (1928).
20. Siegert, F.: Handb. d. inneren Sekretion, III, 149 (1928).

LEBENSLAUF.

Am 12. Januar 1908 wurde ich, Gerhard Kabelitz, in Reitwein, Kreis Lebus, als Sohn des Lehrers Georg Kabelitz geboren. Nach 8 Jahre langem Besuche einer Volks- und Privatschule war ich 5½ Jahre im kaufmännischen Berufe tätig. Von Oktober 1927 an besuchte ich die Königstädtische Oberrealschule in Berlin und bestand zu Michaelis 1930 das Abiturium. Seit dieser Zeit studierte ich an der Universität Berlin Medizin und legte im März 1933 die ärztliche Vorprüfung ab. Das Staatsexamen beendigte ich am 26. Juni 1936 in Berlin.